

Understanding The Role Kidney

by Agung Pranoto

Submission date: 04-Apr-2019 05:45PM (UTC+0800)
Submission ID: 1105734836
File name: Understanding_The_Role_of_Kidney.pdf (4.49M)
Word count: 2260
Character count: 13405

Understanding The Role of Kidney in Glucose Balance Through Renal Sodium Glucose Co-Transporter

Agung Pranoto

Pusat Diabetes & Nutrisi Surabaya
RSUD Dr Soetomo - FK UNAIR

Ginjal mempunyai peranan penting pada hemostasis glukosa melalui proses penggunaan, glukoneogenesis, dan reabsorpsi melalui *sodium glucose cotransporters* (SGLTs) dan *glucose transporter*. Pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2), nilai ambang ginjal terhadap pengeluaran glukosa meningkat, diduga terkait dengan peningkatan ekspresi SGLT2 dan SGLT1. Pasien DMT2 dengan hiperglikemia akan terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa pada ginjal. Pasien DMT2 akan terjadi peningkatan glukosuria jika dilakukan penghambatan selektif dari SGLT2 yang akan menurunkan nilai ambang ekskresi glukosuria, dan bukti menunjukkan bahwa SGLT2 inhibitor dapat digunakan secara efektif dan aman pada DMT2 yang sudah tidak bisa terkontrol dengan diet, olahraga, dan dengan pengobatan penurun glukosa lainnya. Mekanisme penghambatan SGLT2 bersifat independen dari sekresi insulin ataupun sensitivitasnya, obat ini bisa dikombinasikan dengan obat oral DM lainnya, termasuk insulin eksogen, sehingga bisa berpotensi untuk terapi baru terhadap DMT1 atau DMT2.

The fate of filtered glucose in kidney

Ginjal mempunyai peran utama untuk menjamin volume intravaskuler, keseimbangan asam basa, dan keseimbangan elektrolit melalui proses filtrasi, sekresi dan reabsorpsi selektif yang sangat vital dari mineral, natrium, kalium, klorida, ion hidrogen maupun bikarbonat. Untuk menjamin kebutuhan energi fisiologis waktu antar makan, maka glukosa juga difiltrasi dan reabsorpsi. Dengan kapasitas laju filtrasi glomerular harian sebesar 180 L, maka diperkirakan glukosa harus diabsorpsi dengan jumlah kurang lebih 162 gram ($180 \text{ L/hari} \times 90 \text{ mg/dl}$), untuk bisa menjaga kadar glukosa darah puasa sekitar 101 mg/dl. Protein transpor yang bertanggung jawab ada 2 yaitu SGLT1 dan SGLT2. Protein SGLT1 terletak pada bagian tubulus proximalis (S3), yang bertanggung jawab terhadap proses reabsorpsi glukosa sebesar 10%. Sedangkan SGLT2 bertanggung jawab terhadap melakukan proses filtrasi glukosa sebesar 90%, yang terletak pada *convoluted* tubulus proximalis (S1)

Tabel 1. Perbandingan karakteristik SGLT1 dan SGLT2 (Wright & Turk (2004); Chao & Henry 2010)

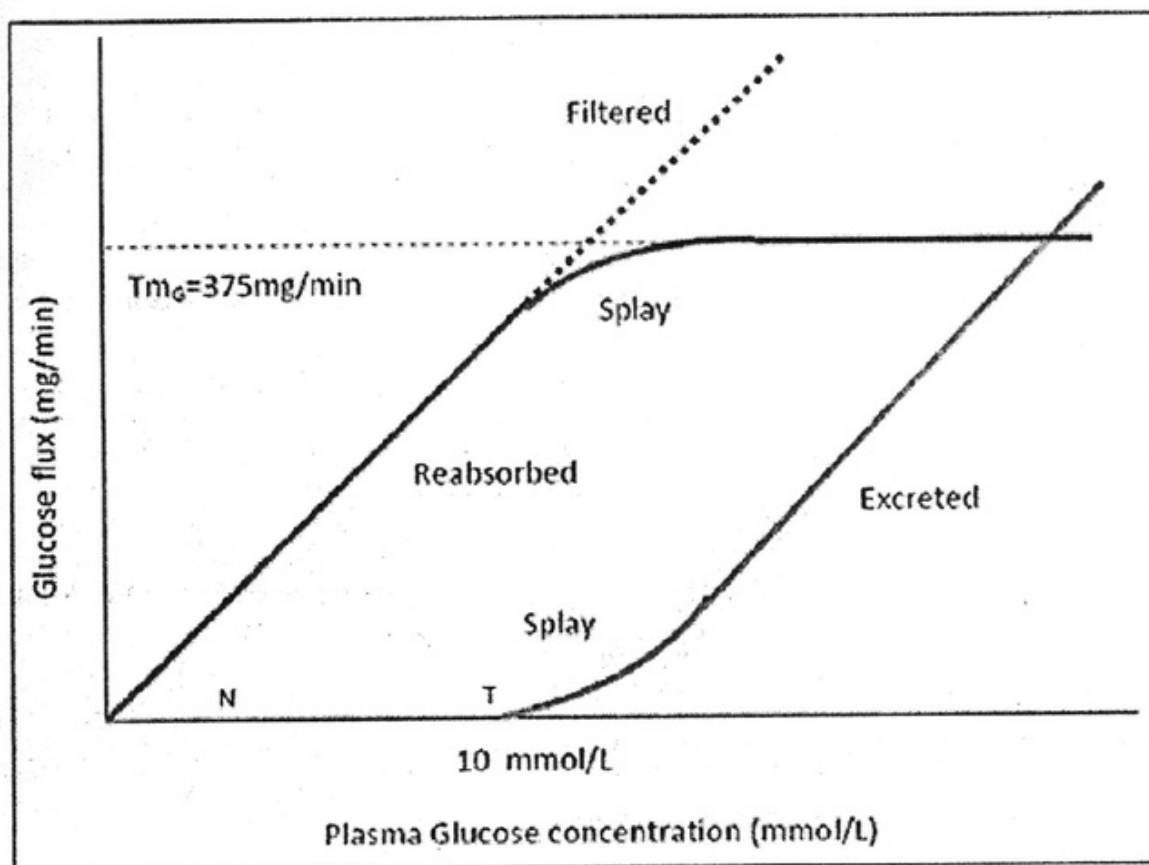
	SGLT1	SGLT2
Site	Intestine, kidney	Kidney
Renal location	Late proximal straight tubule (S3 segment)	Early proximal convoluted tubule (S1 segment)
Sugar specificity	Glucose or galactose	Glucose
Glucose affinity	High ($K_m = 0.4 \text{ mM}$)	Low ($K_m = 2 \text{ mM}$)
Glucose transport capacity	Low	High
Renal glucose reabsorption (%)	~10%	~90%
Role	Dietary absorption of glucose and galactose, renal glucose reabsorption. Mutation in the gene for SGLT1 results in carbohydrate malabsorption and severe diarrhea	Renal glucose reabsorption. Inhibition of SGLT2 as a rational target of therapy for T2DM is based on pathology of familial renal glycosuria

SGLT: *Sodium-glucose co-transporter*

Jumlah glukosa yang di reabsorpsi oleh ginjal jumlahnya sebanding dengan jumlah yang mengalami sistem filtrasi. Proses reabsorpsi akan meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi glukosa mencapai 198 mg/dl. Pada nilai ambang ini maka sistem keseimbangan menjadi jenuh dan mencapai reabsorpsi yang maksimal, dan tranpor glukosa maksimal tercapai (Tm_G). Ginjal mulai mengeluarkan glukosa, mengingat tidak ada lagi glukosa yang di absorpsi lagi melalui urin. Tiap individu mempunyai Tm_G yang bervariasi, tetapi untuk individu sehat diperkirakan 375 mg/menit.

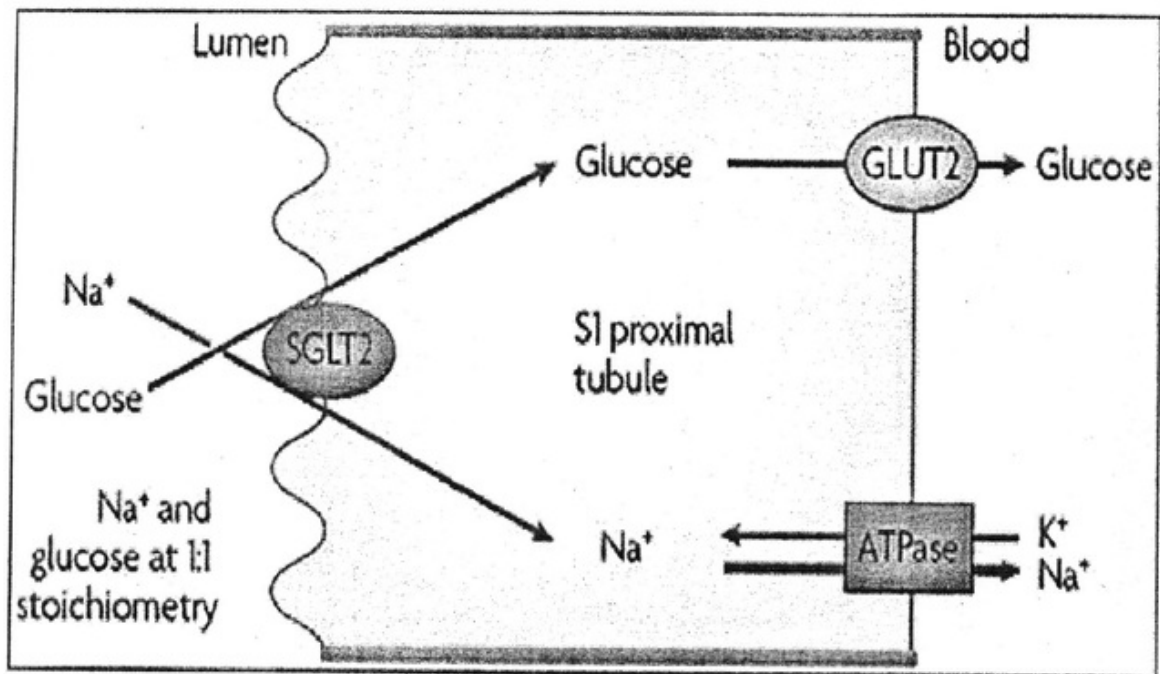
Konsentrasi Tm_G sangat bervariasi tergantung heterogenitas nefron ginjal yang dalam membentuk kurva dimana ekskresi dimulai pada angka konsentrasi glukosa diatas 180 mg/dl yang meningkat secara bertahap. Jika reabsorpsi mencapai batas maksimal Tm_G maka konsentrasi ambang glukosa menjadi paralel. Perbedaan antara Tm_G teori dan aktual membentuk *splay* (Gambar 1).

(Ganong 2003; Abdul-Ghani 2008; DeFronzo et al 2012)



Gambar 1. Tm_G , transpor glukosa maksimal. N, konsentrasi plasma glukosa normal, T nilai ambang plasma renal

SGLT2 terletak pada awal dari tubulus proximalis segmen S1. Absorpsi Natrium melalui sel membran akan menciptakan perbedaan gradien energi yang memungkinkan glukosa di absorpsi. Pada sisi yang lain dari sel, natrium di reabsorpsi melalui *sodium-potassium ATPase pump* menuju aliran darah. Perbedaan konsentrasi gradien didalam sel, mengakibatkan glukosa di reabsorpsi kedalam aliran darah melalui Glut 2 (Gambar 2). Protein GLUT 2 banyak berada di berbagai tempat termasuk sel darah merah, otak, dan jaringan lainnya sehingga kurang ideal dijadikan target untuk terapi farmakologi. SGLT2 sangat spesifik berada pada tubulus proximalis, sehingga inhibisi farmakologis akan mempengaruhi reabsorpsi glukosa di ginjal dan tidak pada jaringan lainnya (Gamba1 2, Tabel 1). (Chao & Henry 2010)



Gambar 2. *Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)* mengkatalisa transpor aktif glukosa (terhadap konsentrasi gradien) melalui membran luminal dengan mengadakan proses *coupling* pada alur transpor Natrium, (Chao & Henry 2010).

Model inhibisi SGLT2 ditunjukkan pada penyakit *Familial renal glycosuria*, yang merupakan penyakit gangguan genetik ringan. Pasien tersebut biasanya asimtomatik tetapi menunjukkan gangguan fungsi dari protein SGLT2 dan mengekskresikan glukosa sekitar 100 gram per hari, dan individu tersebut tetap dalam keadaan sehat. Glukosa darah umumnya dalam batas normal, volume darah juga tetap normal mengingat reabsorpsi natrium tetap normal pada *channels* lainnya. Ginjal dan kandung seni tetap normal, dan pasien tidak jatuh pada keadaan DM, sakit ginjal ataupun infeksi saluran kencing (Wright et al 2007; Santer et al 2003).

Renal Glucose handling in diabetes

Proses reabsorpsi glukosa di ginjal pada DM menjadi maladaptif, dimana glukosuria menjadi tidak tampak bermakna manakala glukosa darah diatas 198 mg/dl, yang merupakan nilai ambang konsentrasi glukosa pada pasien non DM. TmG menjadi meningkat sekitar 20% (Farber et al 1951; Mogensen 1971).

Ekspresi tubulus proximalis marker antara lain SGLT2 bisa dipelajari daei sel sel *Human exfoliated proximal tubular epithelial cells* (HEPTECs), merupakan sel sel yang bisa diisolasi dari urine. Pada penelitian eksperimental sel sel HEPTEC

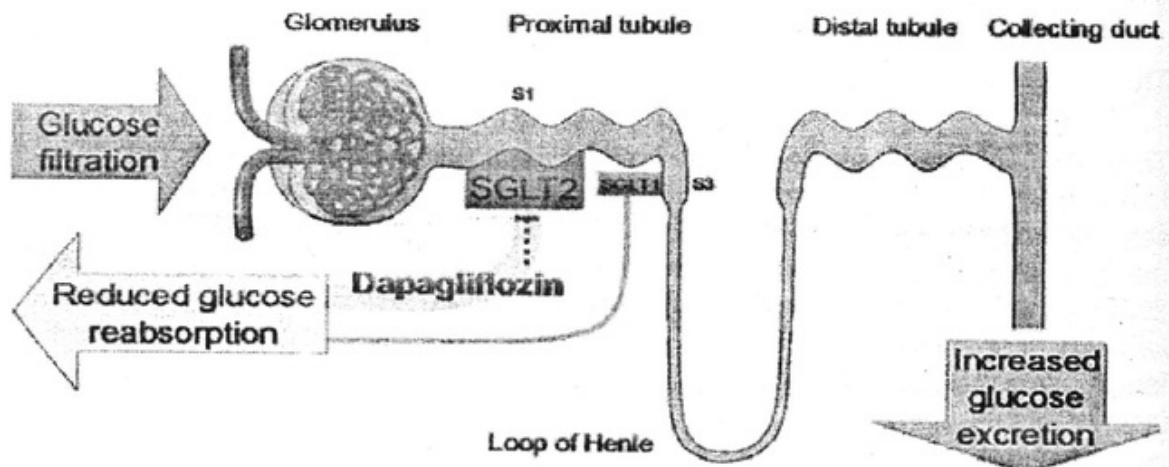
diisolasi dari masing-masing kelompok *normal glucose tolerance* (NGT) dan DMT2, dilakukan kultur pada lingkungan yang hiperglikemik. Protein SGLT2 dan GLUT 2 tampak berekspresi lebih dominan dibandingkan dengan kelompok sel sel berasal dari NGT. Dengan menggunakan *glucose analogue methyl- α -D-[U14C]-glucopyranoside*, suatu *nonmetabolizable glucose analogue*, ditemukan pula ambilan glukosa di ginjal lebih besar pada sel sel DMT2 jika dibandingkan dengan sel sel NGT. Pada Pada penelitian eksperimental menunjukkan hiperglikemia kronik akan meningkatkan aktifitas dan ekspresi transpor SGLT2/GLUT2 (Rahmoune et al 2005).

The prospect of SGLT2 inhibition

Inhibisi SGLT2 akan meningkatkan ekskresi glukosa dengan meningkatkan TmG. Pada hewan yang normal, inhibisi SGLT2 tidak menunjukkan efek penurunan kadar glukosa darah, disebabkan bahwa liver meningkatkan produksi glukosa sebagai kompensasi glukosuria. Pada hewan DM, pemberian inhibisi SGLT2 akan menghasilkan glukosuria dan penurunan glukosa yang bermakna (Abdul Gani 2008). Inhibisi transpor SGLT2 akan mengembalikan sistem dengan menurunkan kembali nilai ambang glukosuria, akan mengkoreksi hiperglikemia. Hal ini lebih lanjut akan menurunkan resistensi insulin di otot, dengan meningkatkan sinyal insulin, GLUT4 dan aktifitas glikogen sintase (Rosetti et al 1990; Kahn et al 1991). Pada liver, koreksi hiperglikemia akan menurunkan aktifitas *glucose-6-phosphatase* dan *phospho enol pyruvate carboxykinase*, sehingga menurunkan glukoneogenesis dan produksi glukosa dari liver, yang selanjutnya akan menurunkan glukosa darah puasa (Mevorack et al 1998; Oku et al 1999). Koreksi hiperglikemia akan memperbaiki glukotoksitas dan fungsi sel beta (Rosetti et al 1990; Kosaka et al 1980). Glukosuria menyebabkan pengeluaran kalori di urin, sehing inhibisi SGLT2 selain meningkatkan sensitifitas insulin juga diharapkan menurunkan berat badan. Stress oksidatif intraseluler juga menurun mengingat inhibisi SGLT2 menghambat *transcellular glucose flux* di sel sel tubulus proximalis melalui pengurangan aktivasi sitokin dan AGE, sehingga bisa mencegah timbulnya albuminuria, ekspansi mesangial, dan progresifitas nefropati diabetik (Arakawa et al 2001). Pada pengamatan menunjukkan inhibisi SGLT2 mempunyai efek diuretik sehingga bisa membantu mengontrol hipertensi yang sering ditemukan pada pasien DM. SGLT2 inhibitor bermanfaat untuk pasien metabolik sindrom dan obesitas karena dapat menginduksi penurunan berat badan, meskipun pada awalnya efek penurunan berat badan terkait dengan sifat diuresis osmotik ringan, efek jangka panjang lebih terkait dengan dengan penurunan masa lemak, yang terkait dengan hilangnya kalori melalui proses glukosuria. Golongan obat ini disamping untuk DMT2 juga bermanfaat untuk DMT1 mengingat mekanisme obat tidak terkait dengan stimulasi sekresi insulin dan perbaikan sensitifitas insulin (Zhang et al 2010).

Penelitian eksperimental menggunakan phlorizon, suatu molekul dari kulit pohon apel yang berefek inhibisi SGLT2/1 bisa menginduksi glukosuria dan memperbaiki kontrol glikemik hewan coba yang dilakukan *partially*

pancreatectomized diabetic rats, diabetes muncul kembali saat penghentian phlorizin (Rossetti et al 1987; Ehrenkranz et al 2005). Beberapa SGLT2 inhibitors telah berhasil dikembangkan misalnya Dapagliflozin, Canagliflozin, Sergliflozin, Remogliflozin dan telah dilakukan uji klinik (Gambar 3). Dapagliflozin diperkirakan mempunyai 1200 X selektif terhadap molekul SGLT2 dibanding SGLT1. Pada penelitian in vitro Dapagliflozin jika dibandingkan dengan phlorizin mempunyai potensi lebih besar 30 kali terhadap SGLT2, dan terhadap SGLT1 lebih kecil 4 kali (Zhang et al 2010; Han et al 2008).



Gambar 3. Cara kerja SGLT2 inhibitor Dapagliflozin

Summary

Ginjal merupakan organ utama yang turut dalam pengaturan kontrol homeostasis glukosa darah. Pada DM2 terjadi peningkatan peningkatan reabsorpsi glukosa darah melalui SGLT2 *upregulation*. Inhibisi SGLT2 merupakan pendekatan baru terapi DM yang bersifat independen dari jalur insulin. Temuan obat dengan pendekatan terapi yang baru ini memungkinkan melengkapi pengobatan DM khususnya sebagai kombinasi terhadap obat-obatan yang telah tersedia saat ini. Dewasa ini telah dilakukan uji klinik berbagai obat SGLT2 *inhibitors*, dan telah mulai digumakan pada pasien antara lain di Indonesia golongan Dapagliflozin, dan diharapkan pada masa mendatang akan terbukti obat ini efektif dan aman pada pasien DM.

REFERENCES

- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007;261:32–43.
- Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition: A novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:551–9.
- Ganong WF. Renal function and micturition. In: Ganong WF, editor. *Review of medical physiology.* 21st ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003. pp. 702–30.
- Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: A novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14:782–90.
- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: A new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:5–14.
- Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition: A novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:551–9.
- Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2873–82.
- Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest.* 1951;30:125–9.
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971;28:101–9.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 2005;54:3427–34.
- Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: A novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14:782–90.
- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care.* 1990;13:610–30.
- Kahn BB, Rossetti L, Lodish HF, Charron MJ. Decreased *in vivo* glucose uptake but normal expression of GLUT1 and GLUT4 in skeletal muscle of diabetic rats. *J Clin Invest.* 1991;87:2197–206.
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes.* 1999;48:1794–800.
- Mevorach M, Giacca A, Aharon Y, Hawkins M, Shamoon H, Rossetti L. Regulation of endogenous glucose production by glucose *per se* is impaired in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998;102:744–53.
- Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R. Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia.* 1980;18:23–8.

- Arakawa K, Ishihara T, Oku A, Nawano M, Ueta K, Kitamura K, et al. Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na(+)-glucose cotransporter inhibitor T-1095. *Br J Pharmacol*. 2001;132:578–86.
- Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: Effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:510–6.
- Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*.
- Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: A review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:31–8.
- Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: Effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:510–6.
- Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*. 2008;57:1723–9.

--- oOo ---

Understanding The Role Kidney

ORIGINALITY REPORT

2%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

library.binus.ac.id

Internet Source

1%

2

intl.pharmrev.org

Internet Source

1%

3

www.ncbi.nlm.nih.gov

Internet Source

<1%

4

www.pcd-glucose-homeostasis.com

Internet Source

<1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches Off

Understanding The Role Kidney

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8